



GP/653

PATENT  
Docket No. 20784/5

PT#12

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Hans-Ulrich Demuth, et al. Group: 1653  
Application No.: 09/745,883 Examiner: Chih Min Kam  
Filed: December 21, 2000  
For: *COMPOUNDS OF UNSTABLE DP IV-INHIBITORS*

RECEIVED  
APR 02 2002  
TECH CENTER 1600/2900

\*\*\*\*\*

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231 on:

By: Deborah Celeste Date: March 15, 2002

\*\*\*\*\*

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The above-referenced patent application claims priority, pursuant to 35 U.S.C. §119, from German Patent Application No. DE 198 28 114.5, filed on June 24, 1998. Applicant hereby submits a certified copy of the priority application of German Patent Application No. DE 198 28 114.5.

Respectfully submitted,

By: Mark A. Hofer  
Mark A. Hofer  
Reg. No. 30,068  
Attorney for Applicants  
Customer Number: 21710  
Brown Rudnick Berlack Israels, LLP  
One Financial Center  
Boston, MA 02111  
Tel: 617-856-8327  
Fax: 617-856-8201



**RECEIVED**  
APR 02 2002  
TECH CENTER 1600/2900

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 198 28 114.5

**Anmeldetag:** 24. Juni 1998

**Anmelder/Inhaber:** probiodrug Gesellschaft für Arzneimittelforschung  
mbH, Halle/DE

**Bezeichnung:** Prodrugs instabiler Inhibitoren der Dipeptidyl Pepti-  
dase IV

**IPC:** C 07 K, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 19. Dezember 2001  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

Ebert

# PRODRUGS INSTABILER INHIBITOREN DER DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV

## Zusammenfassung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue, spezifische und effektive Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C in der A jede Aminosäure, B die chemischen Bindung zwischen A und C oder jede Aminosäure vorzugsweise ausgewählt aus Prolin, Hydroxyprolin, Thiazolidincarbonsäure, Dehydroprolin, Pipecolinsäure, Azetidincarbonsäure oder Aziridincarbonsäure, verbunden über Peptidbindungen mit A und C, sein kann, und C  
10 instabile Inhibitoren der Serinpeptidase Dipeptidyl Peptidase IV (DP IV) wie z. B. Dipeptidyl Alkylketon-Derivate sein kann.

Derartige Prodrug-Verbindungen von DP IV-Inhibitoren zeichnen sich dadurch aus, daß sie in wässrigen Lösungen, einschließlich biologischer Flüssigkeiten, chemisch stabil sind. Unmittelbar nach chemischer oder enzymatischer Freisetzung der DP IV-aktiven  
15 Wirkkomponenten entfalten diese ihre DP IV-inhibitorische Aktivität. Durch die Freisetzung dieser Dipeptidyl-Derivate beginnt deren Zerfall, der ihre Lebensdauer und somit ihre inhibitorische Aktivität begrenzt.

Dieser beschleunigte Zerfall basiert auf der Eigenschaft von Dipeptidyl-Derivaten, vorzugsweise von Aminoacyl-Pyrrolidin-Derivaten, zu zyklisieren.

20 Solche Prodrug-Verbindungen dienen einem zell-, gewebs- bzw. organspezifischen Transport durch biologische Membranen, einer zeitgerechten und zielgerichteten *in vivo* Aktivierung mittels der Prodrugform chemisch maskierten Inhibitoren der DP IV und einer zeitlich kontrollierten *in vivo* Deaktivierung der aus der Prodrug-Verbindung freigesetzten, maskierten Inhibitoren der DP IV und können zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt  
25 werden.

# 7

## PRODRUGS INSTABILER INHIBITOREN DER DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV

### Patentansprüche

- 5 1. Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C in der A jede Aminosäure, B die chemischen Bindung zwischen A und C oder jede Aminosäure vorzugsweise ausgewählt aus Prolin, Hydroxyprolin, Thiazolidincarbonsäure, Dehydroprolin, Pipecolinsäure, Azetidincarbonsäure oder Aziridincarbonsäure, verbunden über Peptidbindungen mit A und C, sein kann, und C ein instabiler Inhibitor der Serinpeptidase Dipeptidyl Peptidase IV  
10 (DP IV) wie z.B. ein Dipeptidyl Alkylketon-Derivat sein kann.
2. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch 1 zum zielgerichteten zell-, gewebs- und organspezifischen Transport durch biologische Membranen von mittels der Prodrugform chemisch maskierten Inhibitoren der DP IV.
3. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch  
15 1 zur zeitgerechten *in vivo* Aktivierung von mittels der Prodrugform chemisch maskierten Inhibitoren der DP IV.
4. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch 1 zur zeitlich kontrollierten *in vivo* Deaktivierung der aus der Prodrug-Verbindung freigesetzten maskierten Inhibitoren der DP IV.
- 20 5. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch 1 zur zielgerichteten, d.h. zell-, gewebs- und organspezifischen *in vivo* Aktivierung von mittels der Prodrugform chemisch maskierten Inhibitoren der DP IV.
6. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch  
25 1 zur Behandlung von Erkrankungen von Säugern, die durch Modulation der DP IV-Aktivität in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen beeinflusst werden können.
7. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch 1 zur Behandlung insbesondere von Stoffwechselerkrankungen des Menschen.
8. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch 1 in pharmazeutischen Formulierungen.
- 30 9. Verwendung von Prodrug-Verbindungen der allgemeinen Formel A-B-C gemäß Anspruch 7 in pharmazeutischen Formulierungen insbesondere zur enteralen und parenteralen Verabreichung.